

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/089439 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 498/08**,  
405/14, 487/08, 451/02, 471/08, 493/08, A61K 31/4709,  
31/519, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03828

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. April 2003 (14.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 17 689.2 19. April 2002 (19.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH,  
Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach  
(DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Schossacker 9, 88471

Laupheim (DE). **SOLCA, Flavio** [CH/AT]; Gesslgasse  
10/6, A-1230 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

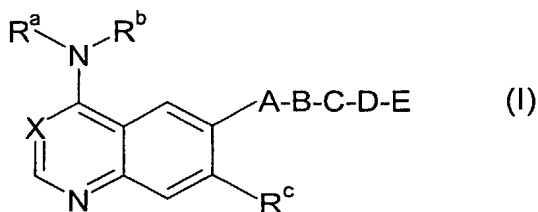
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE, AND  
METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, IHRE  
VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



to the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, A, B, C, D, E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinase vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), in which R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, A, B, C, D, E and X are defined as in Claim 1, to tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof, particularly their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids, which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory action on the signal transduction imparted by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of these compounds for treating diseases, particularly tumor diseases and benign prostatic hyperplasia (BPH), diseases of the lungs and of the respiratory passages and

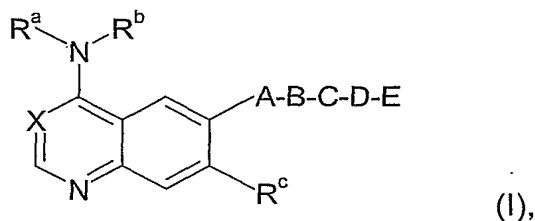


WO 03/089439 A1

## Bicyclische Heterocyklen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyklen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R^a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R^b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituiert ist, wobei

$R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{2-3}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-3}$ -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

$R^3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

$R^c$  ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine  $C_{2-4}$ -Alkyloxygruppe, die durch einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei

$R^4$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyloxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Bis-(2- $C_{1-3}$ -alkyloxy-ethyl)-amino-, Bis-(3- $C_{1-3}$ -alkyloxy-propyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-homopiperazin-1-ylgruppe darstellt,

eine  $C_{2-4}$ -Alkyloxygruppe, die durch die Gruppe E substituiert ist, wobei E wie nachstehend erwähnt definiert ist,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe,

eine Tetrahydrofuranyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe,

eine Pyrrolidin-3-yloxy-, Piperidin-3-yloxy- oder Piperidin-4-yloxy-Gruppe,

eine 1-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-pyrrolidin-3-yloxy-, 1-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperidin-3-yloxy- oder 1-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperidin-4-yloxy-Gruppe,

eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, wobei

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

oder eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituierte Morpholinyl- oder Homomorpholinylgruppe substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

A eine Imino- oder  $C_{1-4}$ -Alkyliminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1-Vinyl- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine Ethinylengruppe oder

eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

D eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,

E eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Piperidin-1-yl- oder Homopiperidin-1-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperidin-1-yl- und Homopiperidin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperazin-1-yl- und Homopiperazin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Morpholin-4-yl- oder Homomorpholin-4-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Morpholin-4-yl- und Homomorpholin-4-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R<sup>6</sup> mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R<sup>6</sup> mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>6</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

$R^b$  eine durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituierte Phenylgruppe, wobei

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinylgruppe,

eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder

eine Pyridinyloxy- oder Pyridinylmethoxygruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist,

$R^2$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und

$R^3$  ein Wasserstoffatom darstellen,

$R^c$  ein Wasserstoffatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkyloxygruppe,

eine  $C_{4-6}$ -Cycloalkyloxy- oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-2}$ -alkyloxy-Gruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranyl- $C_{1-2}$ -alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl- $C_{1-2}$ -alkyloxy-Gruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei

$R^4$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-,

Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-, oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,1-Vinyl-, 1,2-Vinyl- oder Ethinylengruppe,

D eine Methylen-, 1,1-Ethylen- oder 1,2-Ethylengruppe,

E eine Piperidin-1-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperidin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Piperazin-1-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen



befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperazin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, oder

eine Morpholin-4-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Morpholin-4-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Ethynylphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethyloxy-, 2-(Methoxy)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxy-Gruppe,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

D eine Methylengruppe,

E eine 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 3-Methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl- oder 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-Gruppe und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R<sup>c</sup> eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclopropylmethoxygruppe,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

D eine Methylengruppe,

E eine 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-Gruppe,  
eine 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-Gruppe oder eine  
8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-Gruppe  
und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

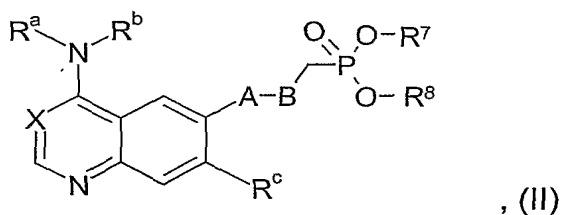
- (a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

- (e) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin und
- (h) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

sowie deren Salze.

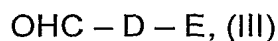
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , A, B und X wie eingangs erwähnt definiert sind und  $R^7$  und  $R^8$ , die gleich oder verschieden sein können,  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

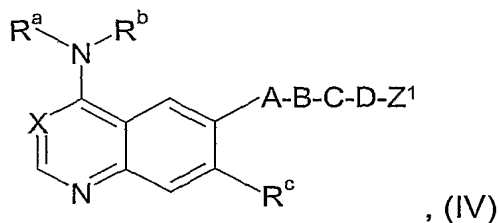


in der

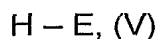
D und E wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Acetonitril, Acetonitril/Wasser, Dioxan, Ethylenglycoldimethylether, Isopropanol, Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lithiumsalzes wie Lithiumchlorid bei Temperaturen zwischen  $-50$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $80^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt. Die Reaktion kann auch mit einem reaktiven Derivat der Verbindung der allgemeinen Formel III durchgeführt werden, beispielsweise dem Hydrat oder einem Hemiacetal.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , A, B, C, D und X wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der E wie eingangs erwähnt definiert ist.

- i Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Sulfolan, Toluol oder Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin und gegebenenfalls in Gegenwart
- ) eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalijodid bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , durchge-

führt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch

Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders

gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Campher-sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierten Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50% DMSO, 20 µl der Substrat-Lösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml



poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

Die Enzymassays wurden bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten ausgeführt und durch Zugabe von 50 µl einer Stopplösung (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4) beendet. 100 µl wurden auf eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte gebracht und 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Platte mit 200 µl einer Waschlösung (50 mM Tris, 0.05% Tween 20) gewaschen. Nach Zugabe von 100 µl eines HRPO-gelabelten anti-PY Antikörpers (PY20H Anti-Ptyr:HRP von Transduction Laboratories, 250 ng/ml) wurde 60 Minuten inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 200 µl Waschlösung gewaschen. Die Proben wurden dann mit 100 µl einer TMB-Peroxidase-Lösung (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion gestoppt. Die Extinktion wurde bei OD<sub>450nm</sub> mit einem ELISA-Leser gemessen. Alle Datenpunkte wurden als Triplikate bestimmt.

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>).

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF- Rezeptorkinase IC <sub>50</sub> [nM]
------------------------------	---

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF- Rezeptorkinase IC <sub>50</sub> [nM]
1	1.5
1(1)	0.5
2	0.5
2(2)	0.5
2(3)	2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch (z.B. Ambroxol, N-Acetylcystein), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend (z.B. Theophylline oder Glucocorticoide) wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Träger-

stoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

#### Beispiel I

##### 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(diethoxy-phosphoryl)-acetyl-amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

60.07 g Diethoxyphosphorylessigsäure werden in 750 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 48.67 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 90.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-amino-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird etwa 4-5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis die Umsetzung vollständig ist. Nun wird das Reaktionsgemisch im Wasserbad leicht erwärmt und es werden zweimal je 750 ml Wasser zugegeben. Die dicke Suspension wird über Nacht nachgerührt und am nächsten Morgen werden nochmals 350 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird im Eisbad abgekühlt, eine Stunde nachgerührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit 240 ml N,N-Dimethylformamid/Wasser (1:2) und 240 ml Diisopropylether nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 117.30 g (88 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 553, 555 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(diethoxy-phosphoryl)-acetylamino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 553, 555 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel II

(1*S*,4*S*)-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-acetaldehyd-hydrochlorid

hergestellt durch Behandeln von (1*S*,4*S*)-5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan mit konz. Salzsäure in Wasser bei 80°C. Die erhaltene Lösung wird direkt unter Bsp. 2 und Bsp. 2(5) weiter umgesetzt.

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-acetaldehyd-hydrochlorid

Die erhaltene Lösung wird direkt unter Bsp. 2(1) weiter umgesetzt.

(2) (1*R*,4*R*)-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-acetaldehyd-hydrochlorid

Die erhaltene Lösung wird direkt unter Bsp. 2(2) und Bsp. 2(4) weiter umgesetzt.

(3) (8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-acetaldehyd-hydrochlorid

Die erhaltene Lösung wird direkt unter Bsp. 2(3) weiter umgesetzt.

#### Beispiel III

(1*S*,4*S*)-5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan

hergestellt durch Umsetzung von (1*S*,4*S*)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-hydrochlorid mit Bromacetaldehyd-dimethylacetal in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidinon bei 100°C.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 188 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan

R<sub>F</sub>-Wert: 0.81 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(2) (1*R*,4*R*)-5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 188 [M+H]<sup>+</sup>

Das eingesetzte (1*R*,4*R*)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-hydrochlorid wird durch Umsetzung von (2*R*,4*R*)-1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-[(4-methylphenyl-sulfonyloxy)-methyl]-4-hydroxy-pyrrolidin (s. J. Org. Chem., **1992**, 57, 3783-3789) mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran und anschließender Behandlung mit Salzsäure in Dioxan hergestellt.

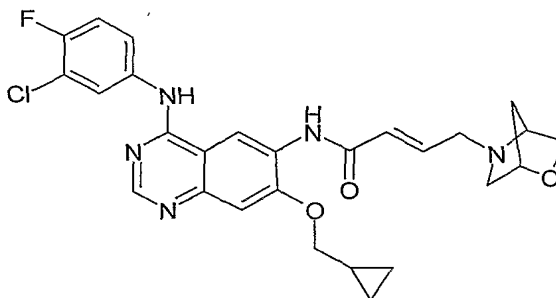
(3) 3-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan

R<sub>F</sub>-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Herstellung der Endverbindungen:

#### Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin



4.50 g Bromcrotonsäure werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4.70 ml Oxalylchlorid versetzt. Nach Zugabe von 0.02 ml N,N-Dimethylformamid setzt heftige Gasentwicklung ein, welche nach etwa zwei Stunden beendet ist. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Kolbenrückstand in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird unter Eisbad-Kühlung zu einem Gemisch aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 9.60 ml Hünigbase in 80 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde im Eisbad und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Nun wird ein Fünftel dieser Lösung abgenommen und mit 740 mg (1*S*,4*S*)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-hydrochlorid und 1 ml Hünigbase versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Kolbenrückstand wird mit Essigester und wenig Methanol aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird auf Kieselgel aufgezogen und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5 bis 70:30) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird aus Diisopropylether kristallisiert und abgesaugt.

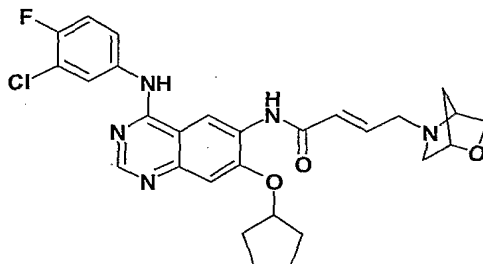
Ausbeute: 850 mg (42 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

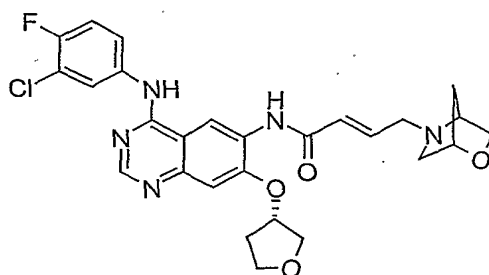


R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 536, 538 [M-H]<sup>-</sup>

## Beispiel 2

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin



Zu einer Lösung aus 340 mg Lithiumchlorid in 22 ml Wasser wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus 4.44 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(diethoxy-phosphoryl)-acetyl-amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin in 22 ml Tetrahydrofuran gegeben. Dann werden 2.73 g Kaliumhydroxid-Plättchen zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird im Eis/Aceton-Kühlbad auf  $-3^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nun wird die unter Beispiel II erhaltene Lösung des (1S,4S)-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-acetaldehyd-hydrochlorids innerhalb von 5 min bei einer Temperatur von  $0^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 10 min bei  $0^{\circ}\text{C}$  und weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml Essigester zugegeben und wässrige Phase wird abgetrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (980:18:2 auf 750:225:25) als Laufmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wird mit wenig Diisopropylether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 2.60 g (60 % der Theorie)

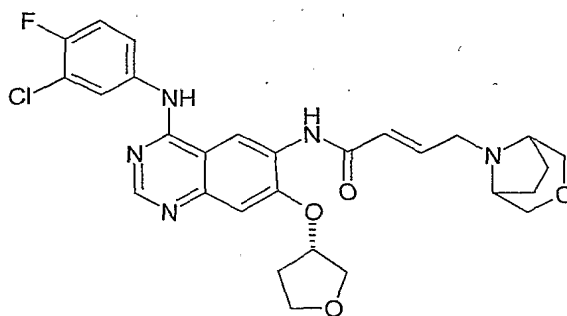
$R_f$ -Wert: 0.33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 540, 542 [\text{M}+\text{H}]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

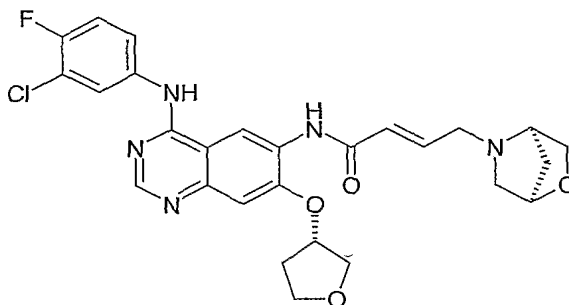
(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin





Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 554, 556 [M+H]<sup>+</sup>

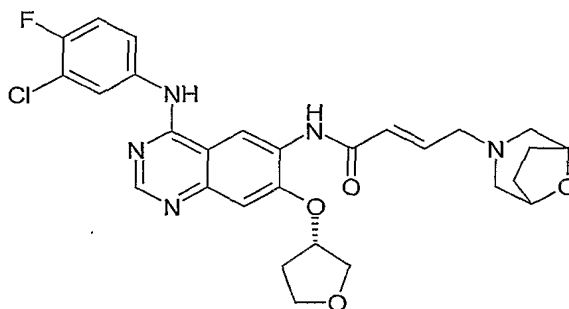
(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((1R,4R)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin



R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 538, 540 [M-H]<sup>-</sup>

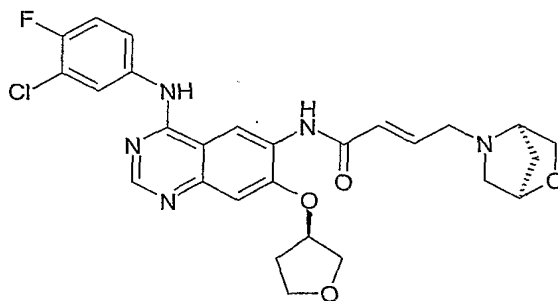
(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin



R<sub>F</sub>-Wert: 0.77 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 95:5)

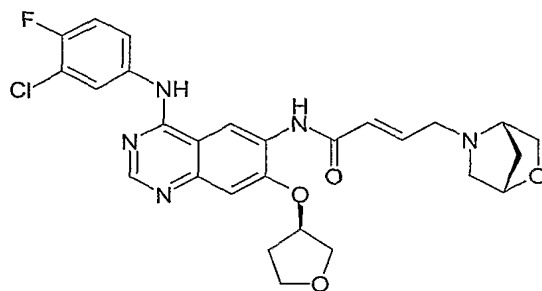
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 554, 556 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((1R,4R)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin



Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

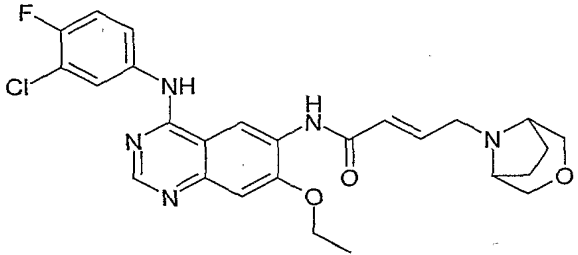
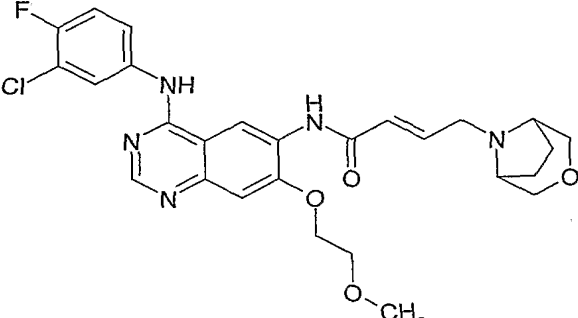
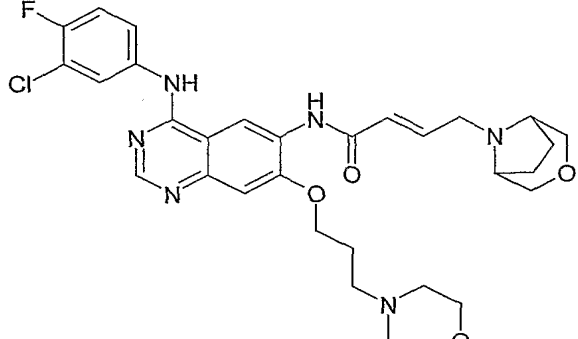
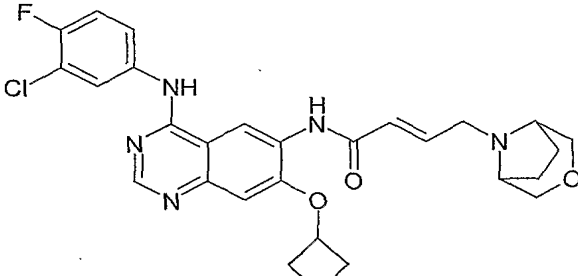
(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

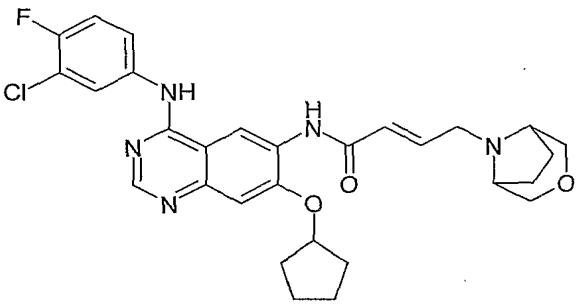
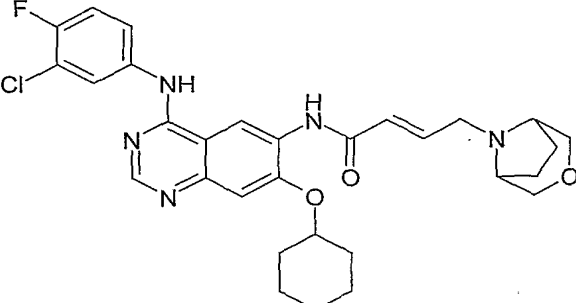
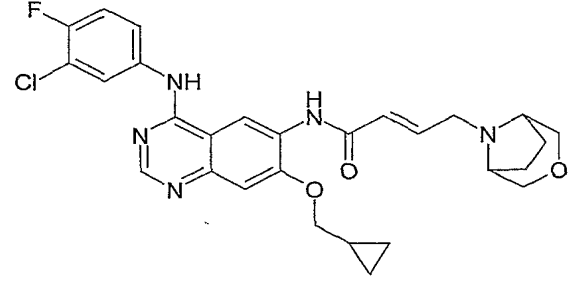
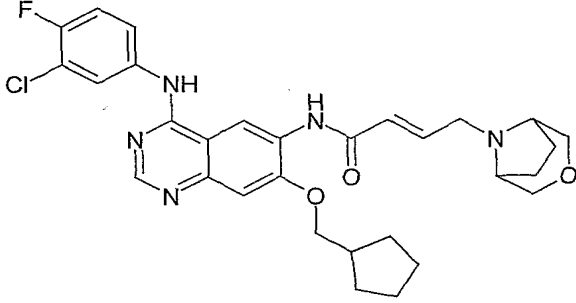
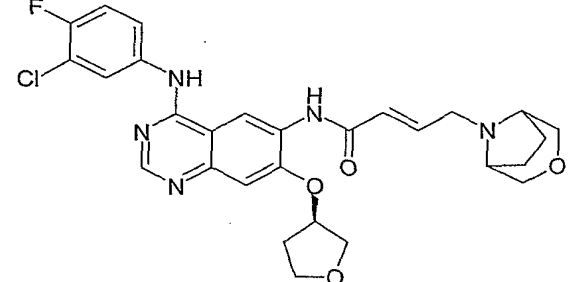


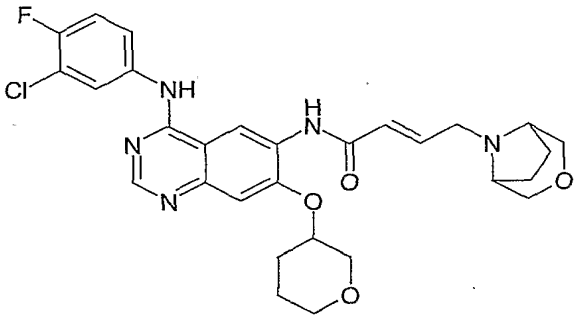
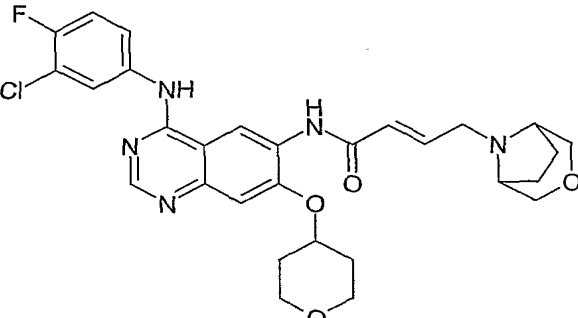
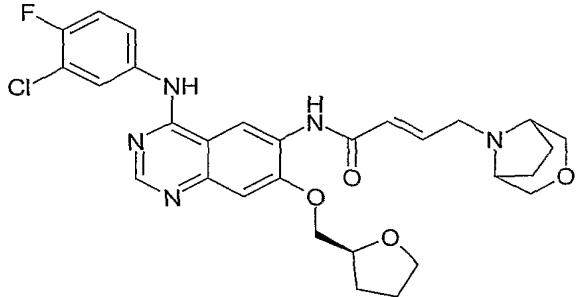
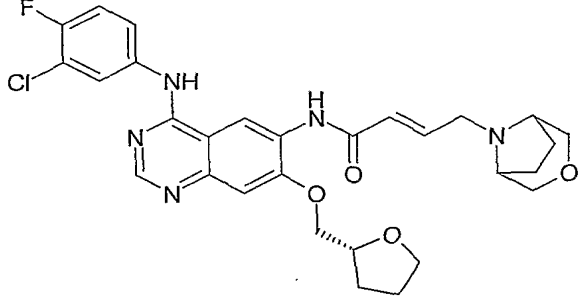
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

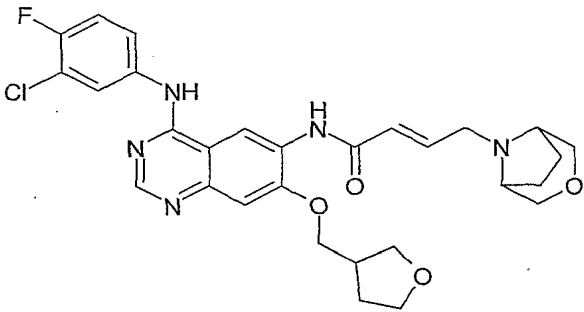
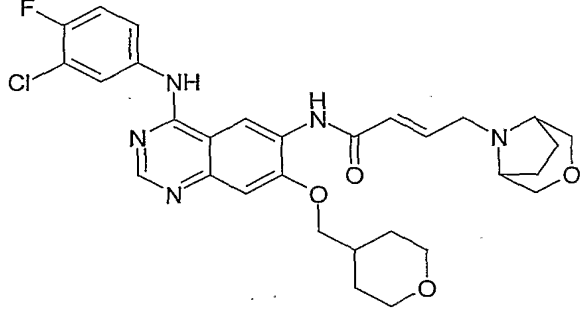
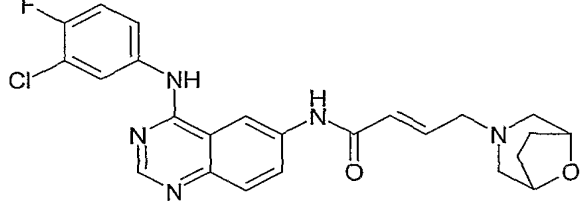
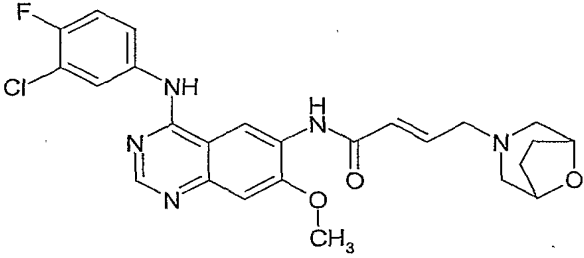
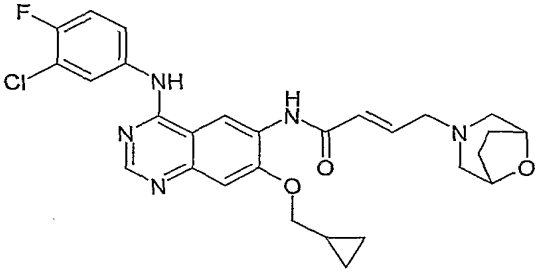
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

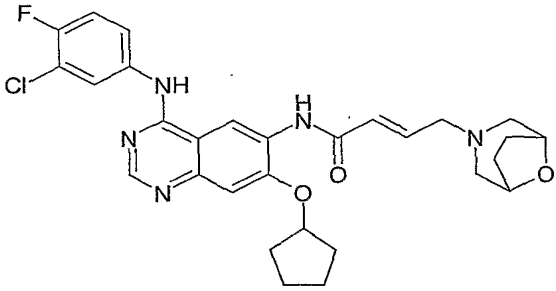
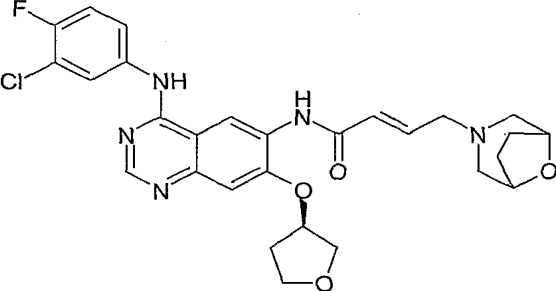
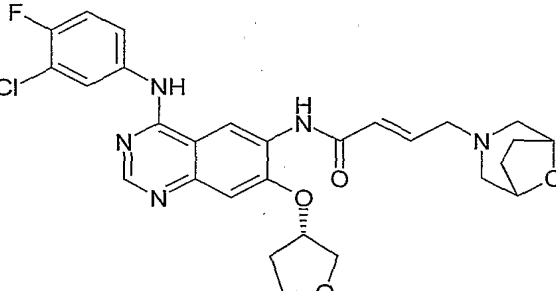
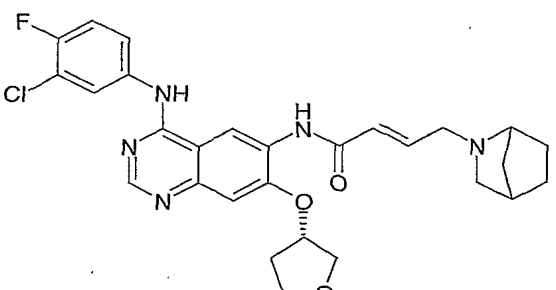
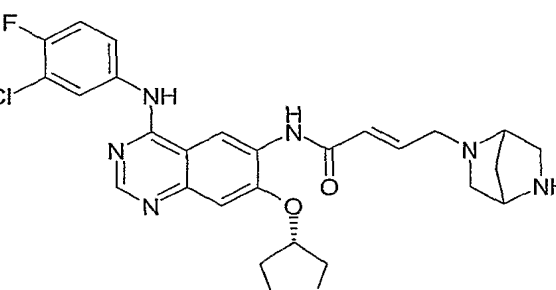
Beispiel-Nr.	Struktur
(1)	
(2)	

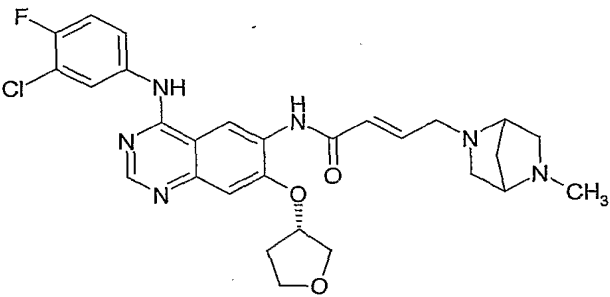
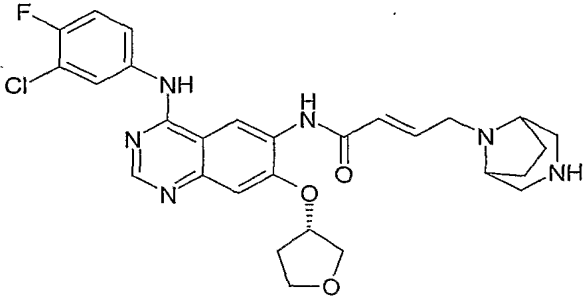
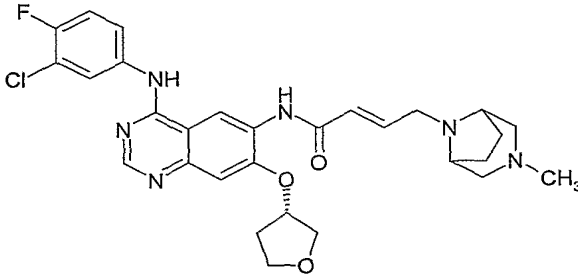
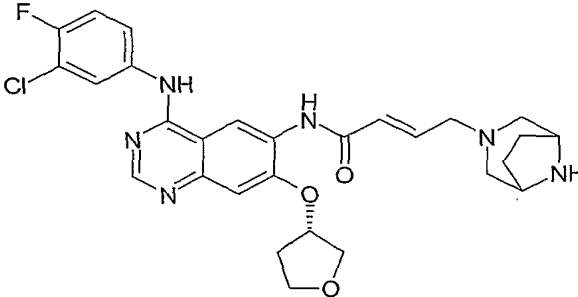
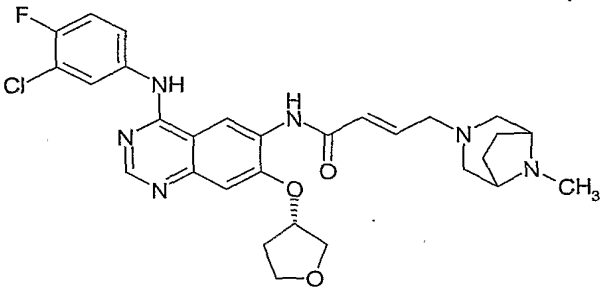
Beispiel-Nr.	Struktur
(3)	 <chem>CCOC1=CC2=C(NC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3Cl)N=CN=C2C=C1NC(=O)/C=C/CN4C5CC6C(C5)CCO6C4</chem>
(4)	 <chem>COCOC1=CC2=C(NC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3Cl)N=CN=C2C=C1NC(=O)/C=C/CN4C5CC6C(C5)CCO6C4</chem>
(5)	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC3=C(NC4=CC=C(C=C4)C(F)=CC=C4Cl)N=CN=C3C=C2NC(=O)/C=C/CN5C6CC7C(C6)CCO7C5</chem>
(6)	 <chem>C1CCC1OC2=CC3=C(NC4=CC=C(C=C4)C(F)=CC=C4Cl)N=CN=C3C=C2NC(=O)/C=C/CN5C6CC7C(C6)CCO7C5</chem>

Beispiel-Nr.	Struktur
(7)	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3cc(OC4CCCC4)ccc3nc2)cc1C(=O)/C=C/CN5C6CCOC6C5</chem>
(8)	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3cc(OC4CCCCC4)ccc3nc2)cc1C(=O)/C=C/CN5C6CCOC6C5</chem>
(9)	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3cc(OC4CC4)ccc3nc2)cc1C(=O)/C=C/CN5C6CCOC6C5</chem>
(10)	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3cc(OC4CCCC4)ccc3nc2)cc1C(=O)/C=C/CN5C6CCOC6C5</chem>
(11)	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3cc(OC4CCOC4)ccc3nc2)cc1C(=O)/C=C/CN5C6CCOC6C5</chem>

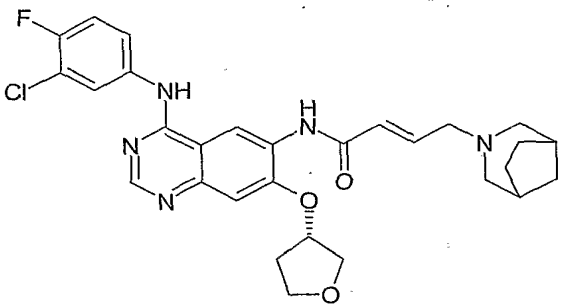
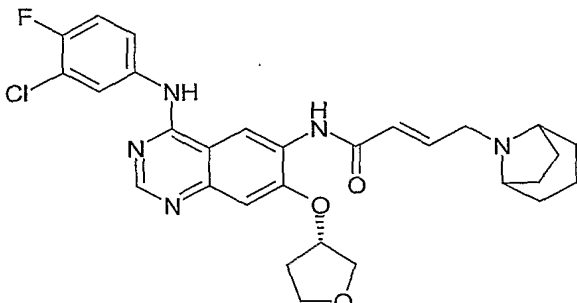
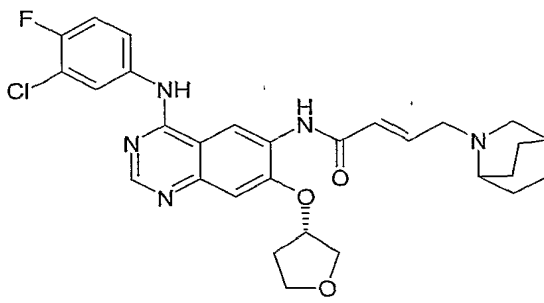
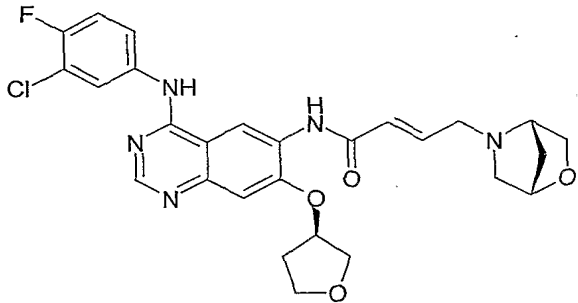
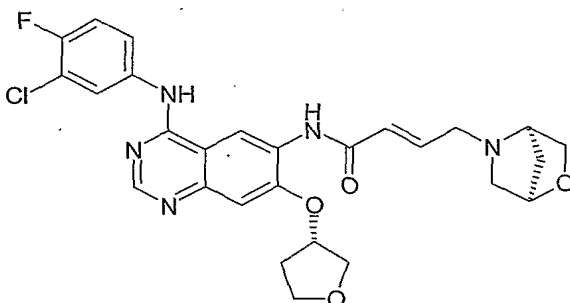
Beispiel-Nr.	Struktur
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

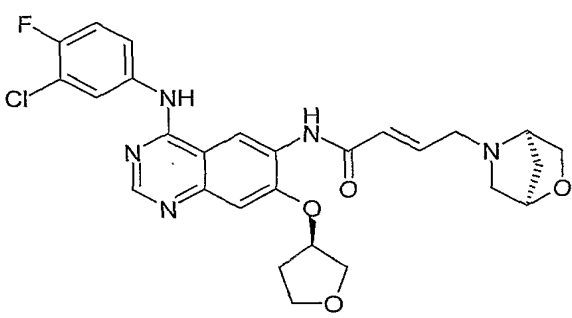
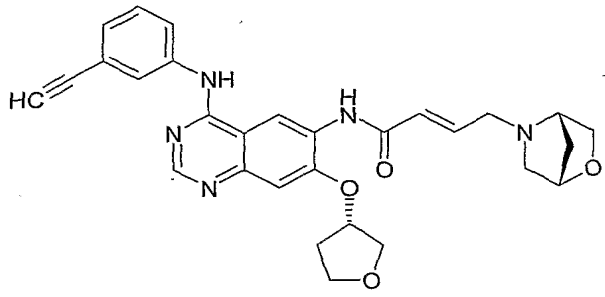
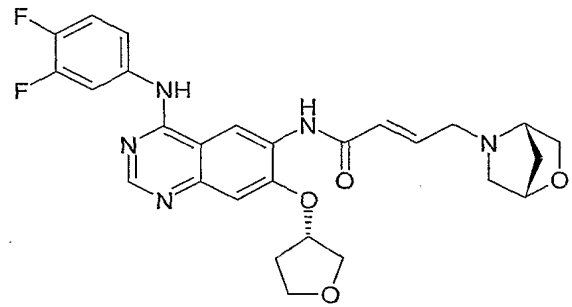
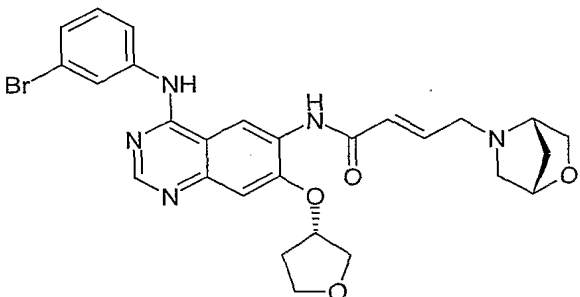
Beispiel-Nr.	Struktur
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	



Beispiel-Nr.	Struktur
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	

### Beispiel 3

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

- 34 -

1	Dragéekern enthält:	
	Wirksubstanz	75.0 mg
	Calciumphosphat	93.0 mg
	Maisstärke	35.5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1.5 mg</u>
		230.0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg  
Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge glänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 4

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

1	Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	100.0 mg

– 35 –

Milchzucker	80.0 mg
Maisstärke	34.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg  
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 5

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

1	Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	150.0 mg
	Milchzucker pulv.	89.0 mg
	Maisstärke	40.0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1.0 mg</u>
		300.0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg  
Stempel: 10 mm, flach

### Beispiel 6

#### Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

---

##### Zusammensetzung:

1	Kapsel enthält:	
	Wirkstoff.	150.0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180.0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87.0 mg
	Magnesiumstearat	<u>3.0 mg</u>
	ca.	420.0 mg

##### Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

### Beispiel 7

#### Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

---

##### Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
	2000.0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 8

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1.00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
Rohrzucker	10.00 g
Glycerin	5.00 g
Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
Aroma	0.30 g
Wasser dest.ad	100.00 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 9

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10.0 mg
0.01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest ad	2.0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50.0 mg
0.01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10.0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

---

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5.0 mg
--------------	--------

– 39 –

Lactose für Inhalationszwecke	15.0	mg
	20.0	mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70.0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 12

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

---

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2.500	mg
Benzalkoniumchlorid	0.001	mg
1N-Salzsäure q.s.		
Ethanol/Wasser (50/50)	ad	15.000 mg

Herstellung:

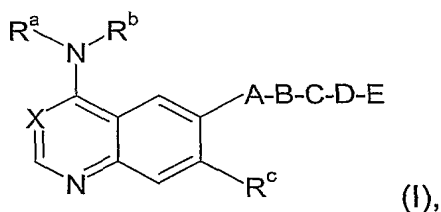
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g



Patentansprüche

## 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R^b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituiert ist, wobei

$R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{2-3}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-3}$ -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

$R^3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

$R^c$  ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>4</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Bis-(2-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-ethyl)-amino-, Bis-(3-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-propyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-homopiperazin-1-ylgruppe darstellt,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkyloxygruppe, die durch die Gruppe E substituiert ist, wobei E wie nachstehend erwähnt definiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe,

eine Tetrahydrofuranyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe,

eine Pyrrolidin-3-yloxy-, Piperidin-3-yloxy- oder Piperidin-4-yloxy-Gruppe,

eine 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-pyrrolidin-3-yloxy-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperidin-3-yloxy- oder 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperidin-4-yloxy-Gruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Homopiperidinygruppe substituiert ist, wobei

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

oder eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituierte Morpholinyl- oder Homomorpholinylgruppe substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

A eine Imino- oder  $C_{1-4}$ -Alkyliminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1-Vinyl- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine Ethinylengruppe oder

eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

D eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,

E eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Piperidin-1-yl- oder Homopiperidin-1-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5

Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperidin-1-yl- und Homopiperidin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperazin-1-yl- und Homopiperazin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Morpholin-4-yl- oder Homomorpholin-4-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Morpholin-4-yl- und Homomorpholin-4-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch  $R^6$  mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R^6$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest  $R^6$  mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

$R^b$  eine durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituierte Phenylgruppe, wobei

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinylgruppe,

eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder

eine Pyridinyloxy- oder Pyridinylmethoxygruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist,

$R^2$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und

$R^3$  ein Wasserstoffatom darstellen,

$R^c$  ein Wasserstoffatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkyloxygruppe,

eine  $C_{4-6}$ -Cycloalkyloxy- oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-2}$ -alkyloxy-Gruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranyl- $C_{1-2}$ -alkyloxy – oder Tetrahydropyranyl- $C_{1-2}$ -alkyloxy-Gruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei

$R^4$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei  $R^4$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei  $R^4$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,1-Vinyl-, 1,2-Vinyl- oder Ethinylgruppe,

D eine Methylen-, 1,1-Ethylen- oder 1,2-Ethylengruppe,

E eine Piperidin-1-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperidin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Piperazin-1-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Piperazin-1-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, oder

eine Morpholin-4-ylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei

Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Morpholin-4-ylgruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Ethynylphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethyloxy-, 2-(Methoxy)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxy-Gruppe,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,



C eine 1,2-Vinylengruppe,

D eine Methylengruppe,

E eine 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-,  
5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-,  
2-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-,  
3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-,  
3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 3-Methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-,  
3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl- oder 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-Gruppe  
und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R<sup>c</sup> eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclopropylmethoxygruppe,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

D eine Methylengruppe,

E eine 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-Gruppe,

eine 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-Gruppe oder eine 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-Gruppe und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

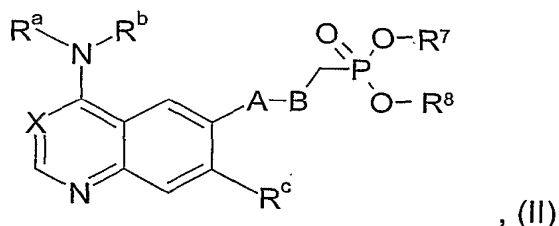
5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylloxy-chinazolin,
- (c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (e) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin und
- (h) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

sowie deren Salze.

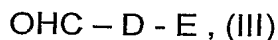
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

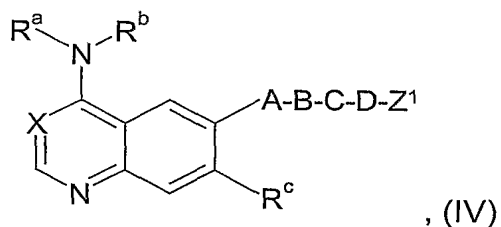
$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , A, B und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und  $R^7$  und  $R^8$ , die gleich oder verschieden sein können,  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

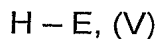
D und E wie eingangs erwähnt definiert sind, umgesetzt wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , A, B, C, D und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der E wie eingangs erwähnt definiert ist, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/EP	03/03828

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D498/08 C07D405/14 C07D487/08 C07D451/02 C07D471/08  
C07D493/08 A61K31/4709 A61K31/519 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 100 17 539 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 11 October 2001 (2001-10-11) abstract page 16, line 39 -page 18, line 16; examples claims	1-10
Y	DE 199 08 567 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 31 August 2000 (2000-08-31) abstract page 13, line 35 -page 18, line 27; examples claims	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2003

Date of mailing of the international search report

30/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 03/03828

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10017539	A	11-10-2001	DE 10017539 A1	11-10-2001
			AU 6383101 A	23-10-2001
			CA 2403152 A1	18-10-2001
			WO 0177104 A1	18-10-2001
			EP 1280798 A1	05-02-2003
			US 2001044435 A1	22-11-2001
DE 19908567	A	31-08-2000	DE 19908567 A1	31-08-2000
			AU 3281600 A	21-09-2000
			BG 105765 A	29-03-2002
			BR 0008524 A	18-12-2001
			CA 2361174 A1	08-09-2000
			CN 1341104 T	20-03-2002
			CZ 20013079 A3	14-11-2001
			EE 200100449 A	16-12-2002
			WO 0051991 A1	08-09-2000
			EP 1157011 A1	28-11-2001
			HR 20010617 A1	31-10-2002
			JP 2002538145 A	12-11-2002
			NO 20014114 A	15-10-2001
			NZ 513802 A	28-09-2001
			SK 12112001 A3	03-12-2001
			TR 200102505 T2	21-01-2003

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internati Aktenzeichen

PCT/EP 03/03828

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D498/08 C07D405/14 C07D487/08 C07D451/02 C07D471/08  
C07D493/08 A61K31/4709 A61K31/519 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 100 17 539 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 11. Oktober 2001 (2001-10-11) Zusammenfassung Seite 16, Zeile 39 -Seite 18, Zeile 16; Beispiele Ansprüche	1-10
Y	DE 199 08 567 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 31. August 2000 (2000-08-31) Zusammenfassung Seite 13, Zeile 35 -Seite 18, Zeile 27; Beispiele Ansprüche	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/03828

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10017539	A	11-10-2001	DE	10017539 A1	11-10-2001
			AU	6383101 A	23-10-2001
			CA	2403152 A1	18-10-2001
			WO	0177104 A1	18-10-2001
			EP	1280798 A1	05-02-2003
			US	2001044435 A1	22-11-2001
<hr/>					
DE 19908567	A	31-08-2000	DE	19908567 A1	31-08-2000
			AU	3281600 A	21-09-2000
			BG	105765 A	29-03-2002
			BR	0008524 A	18-12-2001
			CA	2361174 A1	08-09-2000
			CN	1341104 T	20-03-2002
			CZ	20013079 A3	14-11-2001
			EE	200100449 A	16-12-2002
			WO	0051991 A1	08-09-2000
			EP	1157011 A1	28-11-2001
			HR	20010617 A1	31-10-2002
			JP	2002538145 A	12-11-2002
			NO	20014114 A	15-10-2001
			NZ	513802 A	28-09-2001
			SK	12112001 A3	03-12-2001
			TR	200102505 T2	21-01-2003
<hr/>					